



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 879 605 A2

(12)

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

25.11.1998 Patentblatt 1998/48

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 47/48

(21) Anmeldenummer: 98108041.9

(22) Anmeldetag: 02.05.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:

AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 15.05.1997 DE 19720312

(71) Anmelder:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:

- Bosslet, Klaus, Dr.  
Gaithersburg, MD 20879 (US)
- Czech, Jörg, Dr.  
35041 Marburg (DE)
- Gerken, Manfred, Dr.  
35041 Marburg (DE)
- Straub, Rainer, DI.  
35039 Marburg (DE)
- Blumrich, Matthias, Dr.  
35435 Wettenberg (DE)

(54) GLYKOSYL-PRODROGE KONJUGAT MIT ERHÖRTER VERTRÄGLICHKEIT

(57) Eine Zubereitung, enthaltend einen Glykosyl-  
 $Y[-C(=Y)-X-]_p-W(R)_n-X-C(=Y)$ -Wirkstoff, Zucker oder  
Zuckeralkohol, gegebenenfalls zweiwertige Ionen und  
einen pharmazeutisch verträglichen Träger weist ver-  
besserte in vivo Verträglichkeit auf.

Best Available Copy

EP 0 879 605 A2

Tabelle 1 (fortgesetzt)

galenische Formulierung	Dosis mg/kg (3x)	Wachstumsverzögerung des Tumors T-C		minimales T/C Verhältnis		Mittelwert des Minimalgewichte s		tote Tiere	
		(200%)	(400%)	(%)	(Tag)	(%)	(Tag)	(%)	(Tag)
Ca/Mannitol	400	19,6	28	13	23	82	10	0	

n.e. bedeutet nicht erreicht  
 (T-C) 200% bedeutet: Verdopplungszeit des Tumors (Tumolvolumen) unter Behandlung mit Verbindung II in der entsprechenden Zubereitung in Tagen minus Verdopplungszeit des Tumors unter Behandlung mit der entsprechenden Zubereitung ohne Verbindung II in Tagen.  
 (T-C) 400% bedeutet: Vervierfachungszeit des Tumors (Tumolvolumen) unter Behandlung mit Verbindung II in der entsprechenden Zubereitung in Tagen minus Vervierfachungszeit des Tumors unter Behandlung mit der entsprechenden Zubereitung ohne Verbindung II in Tagen.  
 minimales T/C Verhältnis (%) bedeutet: niedrigster % Wert des Tumorwachstums der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.  
 minimales T/C Verhältnis (Tag) bedeutet: Tag an dem das Tumorwachstum der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe am niedrigsten ist.

Durch i.v. Applikation der Verbindung II in physiologischer Kochsalzlösung mit einer Dosis von 3 x 225 mg/kg wird nur ein schwacher anti-tumoraler Effekt erzielt. (T-C) 200%: 3,9 Tage. Die Gewichtsabnahme (ein Maß für die Nebenwirkungen der Verbindung II) ist allerdings bereits relativ stark (24 % Gewichtsabnahme und 33 % tote Tiere). Die i.v. Applikation von 3x350 mg/kg der Verbindung II in physiologischer Kochsalzlösung führt zum schnellen Tod aller Versuchstiere.

Applikation von 3 x 350 mg/kg der Verbindung II in Mannitol führt zu deutlichen anti-tumoralen Effekten (T-C (200%): 17,3 Tage) und einer moderaten Verträglichkeit (Gewichtsabnahme 28 % und 17 % tote Tiere).

Verabreichung von 3 x 400 mg/kg der Verbindung II in Ca/Mannitol induziert starke anti-tumorale Effekte (T-C (200%): 19,6 Tage) und ist für die Versuchstiere gut verträglich (Gewichtsabnahme 18 %, keine toten Tiere).

Ähnliche vorteilhafte Beobachtungen werden in Experimenten in *Macaca fascicularis* Affen nach i.v. Applikation von 3 x 120 mg/kg Verbindung II in der Ca/Mannitol Lösung gemacht. Die Tiere überleben diese extrem hohe Dosis ohne gravierende Anzeichen von Nebenwirkungen. Bei einer Lösung der Verbindung II in 0,1M Phosphatpuffer, pH 7,35, werden maximal 1 x 40 mg/kg vertragen. Diese Studien belegen, daß die Verbindung II in der erfindungsgemäßen Ca/Mannitol Lösung nicht nur wesentlich besser verträglich, sondern auch deutlich wirksamer ist.

#### Patentansprüche

##### 1. Zubereitung, enthaltend

1) eine Verbindung der Formel I,



worin

Glykosyl	ein enzymatisch abspaltbares Poly-, Oligo- oder Monosaccharid ist,
W	ein Aromat oder ein Heteroaromat oder ein Aliphat mit konjugierten Doppelbindungen oder ein nach Abspaltung des Glykosylrests zyklisierendes Aminosäurederivat ist, und wobei der Substituent
R	Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, CN, Methylcarbonyl, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )-alkylamid ist,
p	Null oder 1 ist,
n	eine ganze Zahl ist,
X	Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )-alkylamino ist,
Y	Sauerstoffatom oder NH ist, und
Wirkstoff	eine über eine Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppe verknüpfte Verbindung mit biologischer Wirkung bedeutet,

und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I,

2) Zucker und/oder Zuckeralkohol und

3) einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

5 2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zweiwertige Ionen anwesend sind.

3. Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Anthrazyklin, vorzugsweise Doxorubicin verwendet wird sowie Wirkstoffe aus der Gruppe Etoposide, Epothilon A-C, N-Bis(2-chlorethyl)-4-hydroxyanilin, 4-Hydroxycyclophosphamid, Vindesin, Vinblastin, Vincristin, Terfenadin, Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol, Muscarin, Oxyphenbutazon, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Diclofenac, Flufenaminsäure, 4-Methylaminophenazon, Theophyllin, Nifedipin, Mitomycin C, Mitoxantron, Camptothecin und Camptothecin-derivate, m-AMSA, Taxol und andere Taxane, Nocodaxol, Colchicin, Fexofenadine, Cyclophosphamid, Rachelmycin, Cisplatin, Melphalan, Bleomycin, Stickstoff-Senfgas, Phosphoramid-Senfgas, Verrucarin A., Neocarzinostatin, Calicheamicin, Dynemicin, Esperamicin A, Quercetin, Genistein, Erbstatin, Tyrphostin, Rohitukin-derivat, Retinolsäure, Buttersäure, Phorbolester, Dimethylsulfoxid, Aclacinomycin, Progesteron, Buserelin, Tamoxifen, Mifepriston, Onapriston, N-(4-aminobutyl)-5-chloro-2-napthalen-sulfonamid, Pyridinyloxazol-2-on, Quinolyl-, Isoquinolyloxazol-2-one, Staurosporin, Ethanolamin, Verapamil, Forskolin, 1,9-Dideoxyforskolin, Quinin, Quinidin, Reserpin, 18-O-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzoyl)-reserpat, Lonidamin, Buthioninsulfoximin, Diethyldithiocarbamat, Cyclosporin A, Rapamycin, Azathioprin, Chlorambucil, Hydroxycrotonsäureamid-Derivat-2, Leflunomid, 15-Deoxyspergualin, FK 506, Ibuprofen, Indomethacin, Aspirin, Sulfasalazin, Penicillamin, Chlorquin, Dexamethason, Prednisolon, Mefonamidsäure, Paracetamol, Muskosin, 4-Aminophenazon, Orciprenalin, Isoprenanilin, Amilorid, p-Nitrophenylguanidinbenzoat oder deren durch eine oder mehrere Hydroxy-, Amino- oder Imino-

10

15

20

gruppen zusätzlich substituierte Derivate.

25 4. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I eingesetzt wird, worin

W	ein Phenylrest oder ein mehrfach substituierter Phenylrest ist, und wobei der Substituent
R	Wasserstoffatom, Methyl, Methoxy, Carboxy, Methyloxy-carbonyl, CN, Hydroxy, Nitro, Fluor, Chlor,
30	Brom, Sulfonyl, Sulfonamid oder Sulfon-(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )-Alkylamid ist und
p	0 oder 1 ist,
n	1 bis 4 ist,
X	Sauerstoffatom, NH, Methylenoxy, Methylenamino oder Methylen-(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )-alkylamino ist,
Y	Sauerstoffatom oder NH ist und
35	Wirkstoff eine Verbindung gemäß Anspruch 3 bedeutet.

5. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Zucker und/oder Zuckeralkohol Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure, Galactonsäure, Mannonsäure, Glucitol, Mannitol, Sorbitol, Glycerol oder Inositol zugesetzt wird.

40

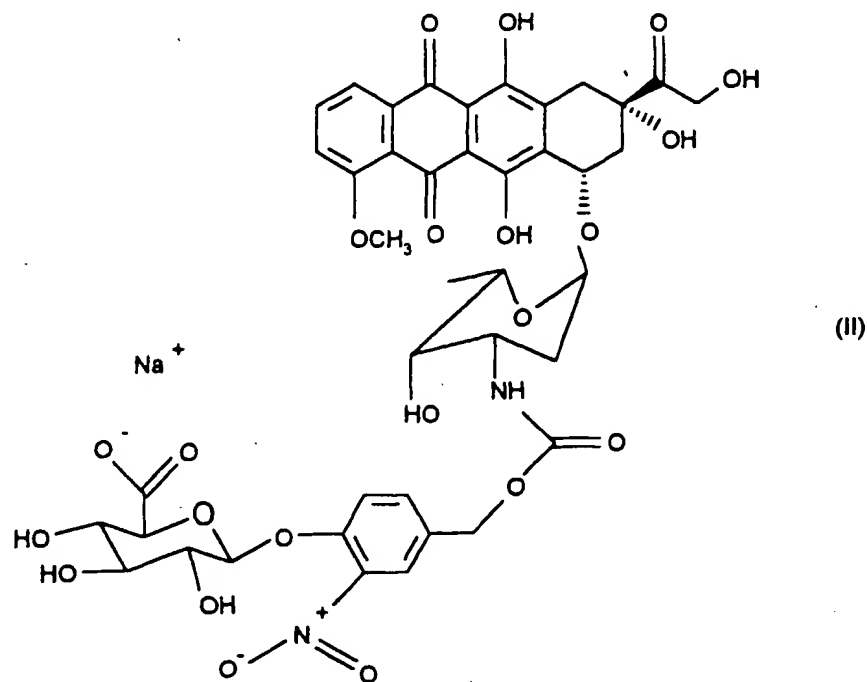
6. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als zweiwertige Ionen Metallionen von Ca, Mg, Fe, Cu oder Ni zugesetzt werden.

45 7. Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 2 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Lösung vorliegt und Ca<sup>2+</sup>-Ionen, Mannitol und Verbindung II

50

55

Best Available Copy



enthält.

8. Zubereitung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 50 mg/ml Mannitol, 0,4 mg/ml CaCl<sub>2</sub> x 2H<sub>2</sub>O und 25 mg/ml Verbindung II gemäß Anspruch 7 enthält.
9. Verfahren zur Herstellung der Zubereitung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel I, Zucker und/oder Zuckeralkohol, gegebenenfalls zweiwertige Ionen und einen pharmazeutischen Träger zu einer pharmazeutischen Darreichungsform verarbeitet.